Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Bonn
Direktor Prof. Dr. M. Bürger

Leukämische Myelosen, Lymphadenosen und sarkomartige Neubildungen nach Injektion von Gallensubstanzen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität
zu Bonn

Vorgelegt am 6. Dezember 1937 von
Rita Uiker
aus Karlsruhe i. B.

Bonn 1938
Buchdruckerei Joseph Heidelmann

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. M. Bürger

Korreferent: Prof. Dr. Martini

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meiner Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546405_0085

Die Kenntniſſe des Sterinhaushaltes ſind in den letzten Jahren zunehmend vertieft worden. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.) Sowohl in phyſiologiſcher, wie in pathologiſcher Hinſicht ſind eine große Reihe von Tatſachen neu aufgedeckt worden. Die wichtigſten ſind einerſeits die Beziehungen der Sterine zu den Sexualhormonen, welche durch Windaus, Butenandt u. a. geklärt wurden, auf der anderen Seite die Beziehungen zu den Lipovitaminen (Ergoſterin).

Neue Ausblicke eröffneten ſich, als durch die Arbeiten von Wieland (8), Cook (9) Beziehungen zwiſchen den Sterinen und carcinogenen Subſtanzen aufgedeckt und im Tierverſuch erwieſen wurden; die meiſten dieſer carcinogenen Subſtanzen leiten ſich aus Teerprodukten her (10) (Phenantren, Antrazen, Chryſen und Pyren). Dieſe Subſtanzen ſtehen mit den zu den Sterinen gehörenden Sexualhormonen, chemiſch und teilweiſe auch biologiſch in enger Beziehung. Das Choleſterin ſelbſt iſt, wie frühere Autoren bereits feſtgeſtellt haben, nicht imſtande, echte Tumoren hervorzurufen, wohl aber Subſtanzen, die ſich von den Gallenſäuren herleiten, mit denen das Choleſterin chemiſch ſehr enge Verwandtſchaft hat. Nachſtehende Formelbilder mögen dieſe chemiſchen Beziehungen erläutern.

Wenn ſolche oder ähnliche Subſtanzen im menſchlichen oder tieriſchen Körper auftreten ſollten, ſo wären ſie am eheſten unter den unverſeifbaren Subſtanzen zu ſuchen, unter denen wir auch die Abbauprodukte des Choleſterins vermuten. Bereits im Jahre 1912 hat Wacker (11) darauf hingewieſen, daß die Menge der ſogenannten unverſeifbaren Subſtanzen und damit auch des Choleſterins im menſchlichen Depotfett beim Carcinom ſtark vermehrt vorkommt. Wenn auch dieſer Befund für Carcinom nicht ſpezifiſch iſt, weil er ſich auch bei anderen konſumierenden Erkrankungen z. B. Tuberkuloſe findet, ſo kommt ihm doch in dieſem Zuſammenhang fraglos eine Bedeutung zu, inſofern gerade auch die wachsartige unverſeifbare Begleitſubſtanz des Choleſterins beim Carcinom die allerhöchſten Werte aufweiſt.

Die Natur dieſer unverſeifbaren Subſtanzen iſt bis heute nicht geklärt (12). Blankenburg (13) hat ſich auf Veranlaſſung Bürgers bemüht, die unverſeifbaren Begleitſtoffe mit den Sterinen im Hauffett zu klären und hat dabei Eikosyl- und Cetyl-Alkohol gefunden und als ſolche identifiziert.

Die Frage, ob die Entdeckung von Wieland und Cook von der carcinogenen Wirkſamkeit des Methylcholantren auch für die menſchliche Galle Bedutung hat, iſt einer direkten Prüfung unzugänglich. Wegen der engen Beziehungen des Methylcholantrens zu den Gallenſäuren erſchien es mir ausſichtsreich, die menſchliche Galle auf tumorerzeugende Eigenſchaften zu prüfen. Die erſte Reihe dieſer Unterſuchungen hatte inſofern ein unerwartetes Reſultat, da die zu den Unterſuchungen herangezogenen Mäuſen an ſchweren Gewebsveränderungen erkrankten und ſchließlich zugrunde gingen. Die hiſtologiſchen Schnitte zeigten dieſelben Veränderungen wie die der menſchlichen Leukämie und waren von den Gewebsbildern der menſchlichen Leukämie kaum zu unterſcheiden. Über dieſe erſte Reihe der Unterſuchungen iſt von Bürger und Uiker in der Kli. Wo. Nr. 10 berichtet worden. Da dieſe leukämiſchen Zuſtände unerwartet kamen, waren zunächſt ſyſtematiſche Blutunterſuchungen unterblieben. Eine zweite Reihe von Unterſuchungen, über die hier berichtet wird, beſchäftigt ſich mit der Frage der Blutzuſammenſetzung nach Aplikation von Gallenſubſtanzen. Die mit beſonderen Kautelen behandelten Tiere wurden alle „chroniſch krank". Sie bekamen eine ſchwere Veränderung des Blutes, der Leber, der Milz und auch der Haut und ſtarben bei wöchentlich zweimaliger Aplikation im Zeitraum von 4—8 Wochen nach Verſuchsbeginn. Die hiſtologiſchen Unterſuchungen der Leber, der Milz, Haut und auch des Blutes zeigen Bilder, welche denen der menſchlichen Leukämie ſtark ähneln, reſp. mit ihnen identiſch ſind. Die Galle wurde mir, dank dem Entgegenkommen von Herrn Prof. Dr. Ceelen, dem ich an dieſer Stelle hierfür meinen verbindlichſten Dank ausſprechen möchte, aus dem pathologiſchen Inſtitut in Bonn zur Verfügung geſtellt. Ich habe ſtets Blaſengalle verwendet und dieſelbe auf Bilirubin, Geſamtſtickſtoff, freies Choleſterin und Waſſergehalt unterſucht. Um ſichere quantitative Beziehungen zu haben, bin ich bei der Doſierung ſtets vom Tocken-

rückſtand ausgegangen. In nachſtehender Tabelle gebe ich einige Gallenanalyſenwerte wieder.

Ich verfüge im ganzen über 86 Analyſenwerte von menſchlichen Leichengallen, es iſt mir aber nicht möglich zu ſagen, ob und welche chemiſche Unterſchiede zwiſchen der Blaſengalle von Carcinomträgern und ſolcher Leute, die an anderen Erkrankungen geſtorben ſind, beſtehen.

1. Teil.

Wie bei den erſten Verſuchen, bei denen es zu leukämieartigen Gewebsveränderungen kam, ging ich auch diesmal von einer 5% Trockengalle-Olivenölemulſion aus, die folgendermaßen bereitet wurde: 50 mg Trockengalle wurden mit 1—2 Tropfen aqua dest. angerührt und mit einem ccm Olivenöl kräftig verrieben. Von dieſer öligen Aufſchwemmung injizierte ich zweimal wöchentlich 0,25 ccm pro Maus unter die Rückenhaut. Die Verſuchsreihe, welche auch an unerwachſenen Mäuſen angeſtellt wurde, führte zu demſelben Erfolg. Die Ernährung der Mäuſe war immer dieſelbe: Milch, Weißbrot mit Graubrot abwechſelnd.

Von den in dieſen Verſuch einbezogenen Tieren wurde vor Verſuchsbeginn zuerſt eine Kontrollzählung gemacht. Die gefundenen Werte ſchwankten zwiſchen 6—11 000. Im Differentialblutbild hatten ſämtliche Tiere eine Lymphocytoſe von durchſchnittlich 70—75%. Unreife Zellformen konnte ich nur ganz vereinzelt feſtſtellen. Schon nach der erſten Injektion ſtiegen die Leukocytenwerte erheblich an, in 3 Fällen um 12 000. Bei den weiteren Injektionen nahmen die Zellzahlen immer mehr zu; mit dem Anſteigen der Leukocytenwerte traten gleichzeitig unreife Zellformen auf, die oft ſchwierig einzureihen waren.

Die Blutzählungen und die Blutausſtriche wurden von den Mäuſen Nr. M_1, M_2, M_3, M_4, M_5 und M_6 gemacht. Ich begann mit den Blutzählungen am 13. 4. 37 und ſetzte ſie bis zum Tode der Tiere ſyſtematiſch fort. Die erſten 4 Wochen machte ich die Blutzählungen immer in 3—4tägigen Intervallen, dann nur noch in 7tägigen Intervallen, da die Tiere eine ſtarke hämorrhagiſche Diatheſe bekamen, die ſich in einer ſtark verlängerten Blutungszeit

äußerte. Ich tauchte deshalb die abgeſchnittenen Schwanzenden, aus denen das Blut gewonnen wurde, in 10% Calciumlöſung, um eine ſchnellere Gerinnung zu erreichen; auch Hamamelis erwies ſich für die Blutſtillung ganz geeignet, war jedoch wie auch das 10%-Calcium nicht ausreichend in ſeiner Wirkung. Am beſten erwies ſich die von Kohl hergeſtellte Miſchung von Redoxon-Hiſtidin-Calcium.

Die Zählungen wurden mit der Zeiß Thomaschen Zählkammer vorgenommen. Die Ausſtriche wurden nach May-Grünwald-Giemſa gefärbt; ferner wurde von einem zweiten Ausſtrich eine Oxydaſereaktion gemacht, da eine Differenzierung der ſchon frühzeitig auftretenden unreifen Zellen oft nur ſehr ſchwierig war.

Die Tiere zeigten alle zu Beginn der Behandlung eine ausgeſprochene Lymphocytoſe, was ja bei der Maus normalerweiſe der Fall iſt. Die Oxydaſereaktion war negativ. Von dieſen 6 ſyſtematiſch unterſuchten Tieren hatten 2 Tiere bis zum Tode ausgeſprochene Lymphocytoſen, während bei 4 Tieren große Zellen auftraten, die einen runden Kern hatten; das Protoplasma war ſehr ſchmal und reichte bis zum Kern; die Oxydaſereaktion fiel negativ aus. Im Laufe der Weiterbehandlung traten Zellen auf, die einen plumpen Kern hatten, der bohnenförmig gebogen war und in einigen Fällen die Form eines Ringes annahm. In dieſem Fall fiel die Oxydaſereaktion poſitiv aus. Es kam ſomit zu einer Verſchiebung der Lymphocyten zu großen Zellen, die nach ihrer Oxydaſehaltigkeit zu der myeloiſchen Gruppe zu rechnen ſind.

Nachfolgend will ich einige Abbildungen von den Blutbildern bringen. Abbild. 1 zeigt ein Überſichtsbild in ſchwacher Vergrößerung; wir bekommen einen kleinen Überblick über die Anzahl der weißen Zellen, die in Anbetracht des dünnen Blutausſtriches auffallend ſtark vermehrt ſind. Bei einem normalen Blutbild findet man niemals ſo maſſenhaft Leukocyten. Aus den weiteren Abbildungen geht deutlich hervor, daß es ſich nicht um eine reine Leukocytoſe handelt, denn dann würden wir nie dieſe große Anzahl von unreifen Zellformen finden, wie wir aus den Abbildungen 2, 3 und 4 erſehen können.

Mikrophotogramm eines Mauſeblutbildes bei ſchwacher Vergrößer.

Normalerweiſe findet man in einem gewöhnlichen Blutausſtrich rund 25% Lymphocyten. In dieſem Fall erreichten die Lymphocyten nur 3%. Abbildungen 2, 3, 4 ſtellen Ausſchnitte aus verſchiedenen Blutbildern dar. In ſämtlichen Fällen finden wir maſſenhaft viele unreife Zellformen, die alle aus der myeloiſchen Reihe ſtammen. In Abbildung 2 finden wir mehr unreife Zellformen als reife. Die für eine Leukämie feſtgeſetzte Bedingung, daß unreife Zellen im Blutbild vorhanden ſein müſſen, im Gegenſatz zu einer reinen Leukocytoſe, iſt hier beſtimmt erfüllt. Es handelt ſich alſo hier nicht nur um eine Vermehrung der Geſamtleukocyten, ſondern auch um eine ſtarke Vermehrung von unreifen weißen Blutkörperchen, die nach ihrer Oxydaſehaltigkeit zu der myeloiſchen Gruppe gehören. Durch eine ſtarke Hyperplaſie des Knochenmarks und des geſamten leukopoetiſchen Apparates wurden die Zellen noch unreif in das periphere Blut abgegeben; ſie hatten alſo nicht ihren normalen Ausreifungsvorgang im Knochenmark durchgemacht.

Abb. 2. Mikrophotogramm eines Mauſeblutbildes. (Maus M1.)

Stark polichromatiſche Erythrocyten; wir ſehen 4 Metamyelocyten und 3 neutrophile segmentkernige Leukocyten.

In den Abbildungen 3 und 4 ſehen wir verhältnismäßig wenig Myeloblaſten, dagegen viele Myelocyten. Nach Naegelis Klaſſifizerung dieſer unreifen Zellen in Myeloblaſt, Myelocyt, Promyelocyt und Metamyelocyt, habe ich in Anbetracht der großen Ähnlichkeit mit den von Naegeli beſchriebenen Zellformen für dieſe unreifen Zellen dieſelben Worte gewählt.

Abb. 3. Blutbild von Maus M2.

Abb. 4. Blutbild von Maus M5.

Obwohl die Tiere Maus M1, M2 und M5 in verhältnismäßig kurzer Zeit nach Verſuchsbeginn ſtarben, und man auf grund dieſer Tatſache die Diagnoſe: „akute Leukämie“ ſtellen könnte, ſo zeigt uns doch das Blutbild, daß die unreifſten Formen der myeloiſchen Reihe, nämlich die Myeloblaſten, wie wir ſie faſt nur bei der akuten Leukämie finden, verhältnismäßig wenig vertreten ſind; es decken ſich hier die Blutbefunde nicht ganz mit dem raſchen Verlauf der

Krankheit. Wir finden hier vielmehr Myelocyten und Metamyelocyten, wie wir sie bei der chronischen myeloischen Leukämie antreffen. Auf grund der Blutbilder ist man eher geneigt, die Diagnose „chronische myeloische Leukämie" zu stellen, während die Versuchsdauer eher für eine akute Leukämie spricht.

Der erwähnte Erfolg erweckte die Hoffnung, auf diese Weise eine autonome Wucherung des hämatopoetischen Apparates zu erregen. Daß es sich bei den im ersten Teil besprochenen Mäusen um eine autonome Wucherung handelte, war noch nicht nachgewiesen. Es kam also darauf an, Mäuse in diesen Zustand zu bringen und dann mit der Galledarreichung aufzuhören, um zu sehen, ob das hämatopoetische Gewebe weiter in Wucherung gerate, oder ob die wöchentlich beobachtete Steigerung der Leukocyten wieder zurückgehen würde. Die Tiere wurden nun nicht mehr weiter gespritzt, wohl aber wurden die Blutuntersuchungen wöchentlich weitergeführt. Dabei stellte sich heraus, daß die Tiere, obwohl sie nicht mehr gespritzt wurden, ständig eine Vermehrung ihrer Leukocytenwerte erfuhren, daß also die im peripheren Blute festgestellte Leukocytose nicht rein chemisch bedingt sein konnte. Die unreifen Zellformen nahmen immer mehr zu. Eine Differenzierung war oft sehr schwer und konnte häufig nur durch Oxydase gesichert werden.

II. Teil.

Die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe kamen mir überaus überraschend. Die Tiere überdauerten die Vesuchsanordnung im höchsten Falle 10 Wochen. Die Zeit war zu kurz, um eine Entwicklung von Neoplasmen zu bekommen, was ja ursprünglich auf grund der eingangs dargelegten chemischen Verwandtschaft des Cholesterins, der Gallensäuren und des Methylcholantrens beabsichtigt war. Aus diesem Grunde setzte ich neue Versuche an, die ich hier kurz erwähnen möchte.

In drei Parallelversuchen, die jedesmal 7 Mäuse erfaßten, spritzte ich die Tiere nur einmal wöchentlich. Die Tiere überdauerten diese Versuchsanordnung wesentlich länger, bis zu 8—9 Monaten. Die Ergebnisse waren sehr interessant. Von den 21 in diesen Versuch einbezogenen Tieren, bekamen 13 Tiere Tumoren, 8 Tiere Leukämien. Von den 13 Tumortieren hatten 2 Tiere gleichzeitig

eine lymphatiſche Leukämie. In nachſtehenden Abbildungen möchte ich eine dieſer Leukämien von einem Tumortier zeigen.

Die Abb. 5 zeigt die Leber einer Maus, die einen etwa bohnengroßen Tumor am Rücken hatte. Das Tier wurde 24mal mit einer 5%igen Trockengalle-Olivenöl-Emulſion geſpritzt. Die Injektionen wurden nur einmal wöchentlich gemacht. Die Galle ſtammte von einem 74jährigen, an Oeſophagus-Ca. mit Lebermetaſtaſen geſtorbenen Patienten. Die Geſamtmenge an Trockenſubſtanz, die für die Injektion verwendet wurde, betrug 300 mg.

Die Leber iſt ſehr ſchwer verändert. Faſt in der ganzen Leber iſt es um die Gefäße herum zur Lymphombildung gekommen. In den Blutgefäßen findet man auch hier mehr weiße als rote Blutkörperchen. Die Veränderungen gleichen vollkommen denen, wie ſie bereits in der Klin. Wo. beſprochen wurden.

Die Abb. 6 zeigt die Milz des gleichen Tieres. Auch hier iſt die Pulpa ſtark gewuchert und hat die Follikel faſt vollkommen erdrückt. Man ſieht hier auch ſehr ſchön einige Megakaryocyten.

Leber.

Abb. 5. Mikrophotogramm einer Mauſeleber, 45fache Vergrößerung

Milz.

Abb. 6. Mikrophotogramm einer Mauſemilz, 95fache Vergrößerung

Auch hier wechſelten in den Leukämiefällen lymphatiſche Leukämie mit myeloiſcher Leukämie ab. Die bei den 13 Tieren erzeugten Tumoren waren im weſentlichen Lymphoſarkome und Rundzellenſarkome, die oft ſehr ſchwer zu trennen waren. In den meiſten Fällen konnte ich fließende Übergänge feſtſtellen. Metaſtaſen traf ich in einem Falle an. Es handelte ſich hierbei um einen Schilddrüſentumor, mit ausgedehnten Lungenmetaſtaſen. Erwähnen möchte ich noch, daß die Tumoren nicht an der Injektionsſtelle auftraten. Die Tumoren zeigten ſehr malignen Charakter; ſie breiteten ſich ohne Rückſicht auf die benachbarten Organe aus (Leber, Milz, Niere). Infiltrierendes und deſtruierendes Wachstum konnte ich bei ſämtlichen Neubildungen feſtſtellen. Zwei nachſtehende Abbildungen ſollen die geſchilderten Veränderungen beſſer veranſchaulichen.

Die Abb. 7 und 8 ſtammen von einer Maus, die 21mal mit einer 5%igen Trockengalle-Olivenöl-Emulſion geſpritzt worden war. Die Geſamtmenge der Trockenſubſtanz betrug 262,5 mg. Die Galle ſtammte von einem 56jährigen an Peritonitis geſtorbenen Patienten.

Nach etwa 6wöchentlicher Behandlung zeigte das Tier am Rücken einen erbſengroßen Tumor, der ſtets an Größe zunahm und am Ende des 4. Monats des Verſuchsbeginnes bohnengroß war. Das Tier ſtarb wenige Tage ſpäter. Bei der Sektion fand ſich außer dem Hauttumor noch ein Tumor von Niere und Milz vor. Die Leber war leicht vergrößert, zeigte aber makroſkopiſch wie auch mikroſkopiſch keine beſonderen Veränderungen. Die Meſenterialdrüſen waren leicht geſchwollen, ſonſt o. B.

Die Abb. 7 zeigt den Hauttumor dieſes Tieres. Man erkennt deutlich die Reſte von noch übriggebliebener quergeſtreifter Muskulatur. Ein raſch ſich ausbreitendes Gewebe, das aus lauter kleinen runden Zellen beſteht, hat die Muskulatur völlig zerſtört.

In Abb. 8 treffen wir in dem Nieren-Milztumor dieſelben Zellen an. Von Glomerulie iſt faſt nichts mehr zu ſehen. Die übriggebliebenen Harnkanälchen ſind vollgepfropft mit Zylinder. An einigen Stellen finden ſich zuſammengelagerte Epithelzellen. Ob das noch Reſte von Harnkanälchen ſind, oder ob die Niere verſucht hat für die ihr verloren gegangenen Glomerulie neue Gefäßknäuel zu bilden, — einen ähnlichen Vorgang finden wir ja auch in der Leber, — kann hier nicht entſchieden werden.

Haut-Tumor

Niere-Milz-Tumor.

Maus mit Nieren-Tumor.

Das Tier wurde 25mal mit 0,25 ccm einer Trockengalle-Olivenöl-Emulſion geſpritzt. Die Geſamtmenge an Trockengalle betrug 312,5 mg. Die Galle ſtammt von einem 56jährigen an Peritonitis geſtorbenen Patienten.

Ferner konnte ich feſtſtellen, daß die Tiere ſchon in den erſten Wochen eine ſtarke Schädigung des roten Blutbildes erfahren hatten und zwar im Sinne einer ſtarken Polichromaſie mit ausgeſprochenen baſophielen Erythrocyten und vereinzelt auch kernhaltigen roten

Blutkörperchen. Auf den erſten Blick erinnerten die Blutbilder an die der perniciöſen Anämie. Vielleicht beſteht doch eine gemeinſame pathogenetiſche Baſis zwiſchen Leukämie und perniciöſer Anämie, eine Anſicht, die vor allem durch Ellermann (14) vertreten wird. Aus kliniſchen Erfahrungen wiſſen wir, daß man in der Tat Fällen begegnet, die zuerſt nur das Bild einer ſchweren Anämie zeigen, ſpäter dagegen einen typiſch leukämiſchen Befund aufweiſen. Dieſe Fälle ſcheinen vielleicht doch einen inneren Zuſammenhang zwiſchen ſchwerer Anämie und Leukämie zu beweiſen, daß eine Weſensverwandtſchaft beider Prozeſſe beſteht. Vielleicht ſind es in der Leber gebildeten Subſtanzen noch unbekannter Natur, die in der Galle ausgeſchieden werden, durch deren Überangebot, ſowie durch deren Fehlen es zu einer Störung des phyſiologiſchen Gleichgewichtes im hämatopoetiſchen Apparat kommen kann. Daß in der Galle enthaltene Subſtanzen Knochenmarkswirkung haben, wurde durch Unterſuchungen von Seyderhelm und Thammann (15) erwieſen. Dieſe Autoren konnten durch Anlegen von Gallenfiſteln eine ſchwere Anämie erzeugen, welche durch perorale Zufuhr von Galle relativ raſch wieder ausgeglichen werden konnte. Vielleicht beruht hierauf auch die Wirkſamkeit der Lebertherapie bei der Perniciosa.

Von einigen Autoren (16, 17, 18) wird die Anſicht vertreten, daß die Leukämien nichts anderes als bösartige Geſchwülſte des hämatopoetiſchen Apparates ſind; Banti (16) nennt die Leukämie geradezu eine „Syſtematiſche Sarkomatoſe“ der blutbildenden Gewebe und daher wird folgerichtig von dieſen Forſchern die leukämiſche Blutalteration als auf Aufſchwemmung von Tumorzellen beruhend, angeſehen.

In der Tat läßt ſich nicht leugnen, daß nicht ſo ganz ſelten Leukämien beobachtet werden, die zum Teil ſchon kliniſch, vor allem aber makroſkopiſch anatomiſch eine ſehr weitgehende Ähnlichkeit mit den malignen Neoplasmen, ſpeziell mit den Sarkomen inſofern zeigen, als ſie mit der Entwicklung großer, zum Teil multipler Geſchwülſte einhergehen. Sternberg bezeichnet dieſes Krankheitsbild, bei dem außerdem ein atypiſcher Blutbefund vorhanden war, als „Leukoſarkomatoſe“. Heute wiſſen wir aber, daß es auch Formen von multiplen leukämiſchen Geſchwulſtbildungen gibt, die

ein einwandfrei leukämiſches Blutbild zeigen. Eine eindeutige Abgrenzung iſt nicht immer möglich, da die Übergänge zwiſchen den einfachen hyperplaſtiſchen Leukämien und den durch multiple Tumoren ausgezeichneten Krankheitsbildern ſehr fließend ſind.

Die Anſicht, daß die Leukämien flüſſige Geſchwülſte ſeien, ſcheint durch eine Reihe neuzeitlicher Experimente eine Unterſtützung zu erfahren. So hat Büngeler (19) z. B. Leukämien erzeugt mit Indol; Stöber und Wacker iſt es bereits ſchon 1910 gelungen, durch Injektion von Indol und Skatol am Kaninchenohr Epithelwucherungen zu erzeugen, die nach ihrer Angabe vom Kankroid nicht zu unterſcheiden waren. Ferner iſt es Carrel gelungen, in der Kultur embryonale Zellen duch geringen Zuſatz von Indol zum Kulturmedium in Geſchwulſtzellen zu verwandeln. Lignac (20) gelang es durch chroniſche Benzolvergiftung Leukämien und blaſtomartige Erkrankungen der weißen Maus zu erzeugen. Cook (21) hat durch Injektion von Benzpyren Karzinome, Sarkome und auch Leukämien erzeugt. In meinen Verſuchen konnte ich ebenfalls Leukämien, Lymphoſarkome und einen Fall eines Baſalzellenkarzinomes feſtſtellen.

Auch die von Büngeler gemachten Beobachtungen über den Atmungsſtoffwechſel von leukämiſchen Geweben laſſen dieſelbe Steigerung wie bei malignen Geſchwülſten erkennen. — Die von verſchiedenen Autoren mit Erfolg ausgeführten Transplantationen (22) (23) (24) (25) ſprechen ebenfalls für den Tumorcharakter der Leukämie. Auch ich konnte von 10 Tieren, denen ich von leukämiſchen Tieren eine Leber- und Milzgewebsaufſchwemmung injizierte, einen Fall feſtſtellen, bei dem eine Maus an einer hochgradigen lymphatiſchen Leukämie einging. Von dieſem Tier möchte ich nun einige Abbildungen bringen. Zunächſt möchte ich über das Protokoll von dieſem Verſuch berichten.

Transplantationsfall.

Am 10. 6. 36. bekam das Tier eine intramuskuläre Injektion einer leukämiſchen Lebergewebsaufſchwemmung. (0,5 ccm) Am 20. 10. 36. Tier lebhaft, zeigt keinerlei Tumorbildung. Am 1. 11. 36. Tier zeigt makroſkopiſch keine Veränderungen. Am 1. 1. 37. nimmt

das Abdomen an Größe zu. Das Tier bewegt ſich wenig und macht einen recht kranken Eindruck. Am 1. 2. 37 hat das Abdomen eine ungeheure Vergrößerung erfahren. Am 7. 2. 37 ſtarb das Tier ſpontan.

Sektionsbefund: Großes Abdomen, reichlich hämorrhagiſcher Ascites mit vielen unreifen Zellen. Milz wiegt 2,8 g und nimmt faſt die Hälfte der Bauchhöhle ein. Die Leber iſt ebenfalls ſtark vergrößert und zeigt mehrere Stecknadel- bis linſengroße grauweiße Bezirke. Es handelt ſich um eine generaliſierte Lymphknotenhyperplaſie. Die Drüſen waren im Allgemeinen gut abgrenzbar. Auf dem Schnittt war das Gewebe weich, grauweiß bis graurot. Die Thymas war vergrößert und lymphatiſch infiltriert. Auf dem Schnitt war die ſtark vergrößete Milz graurot. Die Follikel ſprangen als graue bis zu linſengroße Maſſen aus der dunkleren Pulpa deutlich hervor. Stellenweiſe war eine Induration des Milzgewebes feſtſtellbar. Hiſtologiſch ſtellt die Milz einen ſtrukturloſen Lymphocytenhaufen dar; ganz vereinzelt waren auch Megakaryocyten zu finden.

Leber: Im Interſtitium ſind kleine bis große Lymphocytenanhäufungen, die um die Gallengänge und um die Gefäße gelagert ſind. Sie verlieren ſich unſcharf zwiſchen die Leberzellen hinein. Teilweiſe ſtehen ſie mit anderen Lymphocytenzügen in Verbindung. Stellenweiſe ſind die Kapillaren erweitert und ganz von Lymphocyten ausgefüllt. An einigen Stellen, beſonders am Leberrande finden ſich ausgedehnte Nekroſen; ob dieſe als Drucknekroſen aufzufaſſen ſind, oder die Folge toxiſcher Schädigungen ſind, iſt nicht ſicher zu klären.

Niere: Auch in der Niere fanden ſich überall difuſe lymphatiſche Infiltrationen. An einigen Stellen fanden ſich auch hier lymphomartige Anhäufungen.

Lunge: Es handelt ſich hier um maſſenhafte Lymphocytenanhäufungen vorwiegend peribronchial und perivaskulär.

Transplantationsmaus: Auffallend ſind die große Leber und Milz.

Leber:

Mikrophotogramm der Leber vom Transplantationsfall. 45fache Vergr.

Leber:

Dieſelbe Leber bei ſtärkerer Vergrößerung.

Es bleibt zu überlegen, welche der in der Galle enthaltenen Subſtanzen die leukämiſchen und ſarkomartigen Gewebsreaktionen veranlaßt haben. In der Galle ſind bekanntlich waſſerlösliche und waſſerunlösliche Subſtanzen zu einem kolloidalen Syſtem vereinigt. Mit den waſſerlöslichen Cholſäure, Glykocholſäure, Taurocholſäure, Taurocholeinſäuren und die waſſernichtlösliche Desoxycholſäure konnten K a t z m a n und O l i v e r leukämieartige Veränderungen an Kaninchen und an weißen Mäuſen feſtſtellen. Vielleicht ſind doch gewiſſe Gallenſäuren für die durch Galleinjektion hervorgerufenen Veränderungen verantwortlich zu machen. L ö f f l e r konnte bei, mit Choleinſäure, Desoxycholſäure und Cholſäure gefütterten Tieren bei monatelanger Beobachtung keine Krankheitserſcheinungen feſtſtellen. (27)

Die Folgen der parenteralen Choleſterinzufuhr ſind an verſchiedenen Tieren in großem Umfange geprüft. V e r s é (28) Die weſentlichſten Reſultate waren Speicherung im R.E.S. und Rieſenzellenbildung im Granulationsgewebe, nie aber Leukämien oder leukämieähnliche Bilder. Auf Grund der verſchiedenen Unterſuchungen konnte feſtgeſtellt werden, daß ſowohl waſſerlösliche wie auch waſſerunlösliche Gallenſäuren einen ſpezifiſchen Reiz auf den hämatopoetiſchen Apparat ausüben. Eine von mir durchgeführte größere Verſuchsreihe mit ätherlöslichem und äthernichtlöslichem Extrakt von Trockengalle zeigte in beiden Fällen leukämieartige Gewebsveränderungen; nur im Anfang konnte ich mit dem ätherlöslichen Extrakt ein raſcheres Anſteigen der Leukocyten beobachten. In der Auswirkung unterſchieden ſich die beiden Extrakte nicht. Es handelt ſich ſomit um Subſtanzen, die ſowohl im ätherlöslichen wie auch im äthernichtlöslichem Extrakt vorhanden ſind.

Es ſei mir geſtattet, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Max B ü r g e r für die Überlaſſung des Themas und die Anregungen, die er mir bei der Durchführung der Arbeit gab, meinen beſondeen Dank auszuſprechen. Ebenſo möchte ich an dieſer Stelle Herrn Prof. Dr. Edgar v. Gierke, der mir jederzeit bei der Durchſicht der Präparate mit Rat und Tat zur Seite ſtand, meinen herzlichſten Dank ausſprechen.

Literatur.

1. J. Maisin u. M. L. Coolen C. r. Soc. Biol. Paris (1934) 117, S. 109.
2. Roffo, Zentr. f. Krebsforſchung (1934) 41, S. 44.
3. G. Luden, J. Labor of Clin. Med. (1918/19) 719, 735.
4. Bierich u. Lang, Klin. Wſchr. (1936) 667.
5. Bürger, Die Klinik der Lipoidoſen. Neue dtſch. Klin. Erg. Bd. 1934.
6. Bürger, Fette u. Lipoide des Blutes. Handb. d. allg. Hämatologie v. Hirſchfeld u. Hittmar.
7. Bürger, Erg. inn. Med. 34, 583 (1928).
8. Wieland-Hoppe-Seyler, Z. 210, 243 (1932).
9. Cook, J. Chem. Soc. (Lond.) (1930) 1087; (1932) 466 Proc. Roy. Soc. London 113, 277 (1933).
10. Domagk, Synthetiſche carcinogene Subſtanzen. Aus dem Inſtitut für Experimentelle Path. u. Bakteriologie d. I.G. Farbeninduſtrie.
11. Wacker, Hoppe-Seylers, Z. 80, 384 (1912).
12. Brandt, Biochem. Z. 288, 257 (1936)
13. Blankenburg, Die über das Unverſeifbare in Pſoriasſchuppen. Diſſert. Bonn 1937.
14. Ellermann, Über das Weſen d. pern. Anämie. D. med. Woch. (1912) Nr. 18.
15. Seyderhelm u. Thammann, Klin. Wſchr. (1927) 1177.
16. Banti, Die Leukämien. Zbb. f. Path. u. path. Ana. (1904) XV.
17. Ribbert, Lehrbuch der Geſchwülſte. Bonn, 1904.
18. Benda, Makroſkop. u. mikroſkop. Präparate der akuten Leuk. Kongr. für innere Med. (1897) S. 535.
19. Büngeler, Frankf. Z. Path. 44, 202 (1932).
20. Lignac, G., Ztſchr. f. Krankheitsforſch. Bd. 6 Heft 2 S. 97
21. Cook, American Journal of Cancer. Juni 1936.
22. Furth, J. Transmission of myeloid leucemia, its relation to myeloma. J. of exp. Med. 61. 423 (1935).
23. Furth u. Paison L. P. Leukämia coincidental with and transmissible by a spindle cell sarccoma in the mouse. J. of Path. 40, 45. 1935.
24. Furth u. Reznikow, Relation of leukemia of animals to leukemia.
25. Snijders, E. P., Neederl. Tijschr. voor Geneek. Jrg. 70, 1926, 2. Hälfte No. 11 und Tigwjan Gie, Over leukämie by nieren en over een overentbare cavia leukose. Amsterdam 1927.

26. Katzmann u. Oliver, Über die Beziehung zwiſchen Leukocytoſe und Leukämie. Noch nicht veröffentlichte Unterſuchungen.
27. Löffler, Hoppe-Seylers, Z. 178, 186. (1928).
27. Verſé, Verh. dtſch. path. Geſ. Würzburg 1925.

Lebenslauf.

Ich, Rita Uiker, wurde am 3. April 1913 in Bruchſal (Baden) als Tochter des Reichsbahninſpektors Hans Uiker und ſeiner Ehefrau Maria, geborene Reinert, geboren.

Nach Ablegung der Reifeprüfung an der Fichte-Oberrealſchule in Karlsruhe i. B. im Februar 1932 begann ich mit dem Studium der Medizin. Meine vorkliniſchen Semeſter verbrachte ich an den Univerſitäten Freiburg und Heidelberg. An letzterer beſtand ich Ende des Sommerſemeſters 1934 die ärztliche Vorprüfung. Meine kliniſchen Semeſter verbrachte ich an den Univerſitäten Freiburg und Bonn und beſtand im W.H. 1937/38 das ärztliche Staatsexamen.